

Sifat Fizikal dan Kajian *In Vitro* Tablet Matriks Pelepasan Tertahan Ketoprofen (Physical Properties and *In Vitro* Studies of Sustained-Release Ketoprofen Matrix Tablets)

IBRAHIM IJANG, MOHD CAIRUL IQBAL MOHD AMIN* &
BUKHORI ABU BAKAR

ABSTRAK

Penggunaan formulasi tablet pelepasan tertahan untuk dadah anti-inflamatori bukan steroid (DAIBS) seperti aspirin berupaya melindungi lapisan perut dari kesan buruk jus asid tubuh. Kajian ini dilakukan untuk menilai keberkesanan formulasi tablet matriks pelepasan tertahan dengan kepelbagaian kepekatan polimer bersama ketoprofen sebagai model. Tablet dibangunkan dengan menggunakan kaedah granulasi basah yang terdiri daripada polimer hidrofilik (hidroksipropil metilselulosa), polimer hidrofobik bersandar pada pH (Eudragit L100-55) dan polimer tak bersandar pada pH (Eudragit R100) sebagai bahan asas pembentukan matriks pada kepekatan 10, 20 dan 30%b/b. Semua formulasi dimampatkan dengan menggunakan mesin pentabletan yang mempunyai penebuk berbentuk cembung bersaiz 10 mm. Tablet yang terhasil diuji daripada segi keseragaman berat, kekerasan, kerapuhan, ketebalan, peratus kandungan dadah dan kajian pelepasan *in vitro* menggunakan kaedah BP 2007. Hasil menunjukkan kadar pelepasan dadah dikawal oleh jenis dan kepekatan polimer di dalam formulasi matriks. Secara umumnya peningkatan kepekatan kandungan polimer di dalam tablet matriks didapati mengurangkan kadar pelepasan dadah. Perbandingan polimer melalui kepekatan yang sama menggunakan $t_{50\%}$, pula mendapati terdapat perbezaan statistik bermakna ($p < 0.05$) pada kadar pelepasan dadah. Berdasarkan kepada pelepasan dadah dalam kajian *in vitro*, polimer hidrofobik bersandar pada pH (Eudragit L100-55) menunjukkan profil pelepasan dadah secara tertib sifar yang terbaik berbanding polimer yang lain.

Kata kunci: Ketoprofen; pelepasan *in vitro*; pelepasan tertahan; tablet matriks

ABSTRACT

The use of sustained release tablet formulation for non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) like aspirin has the capability to protect the stomach lining from the adverse effect of gastric juice from the body. This study was carried out to evaluate the efficiency of sustained release matrix tablet formulation using ketoprofen as a model drug with different polymers concentration. The tablets were prepared by the wet granulation method using hydrophilic polymer (hydroxypropyl methylcellulose), hydrophobic pH dependent polymer (Eudragit L100-55) and independent polymer (Eudragit RD 100) as matrix forming retarding materials at 10, 20 and 30%w/w. All formulations were compressed using 10 mm concave faced punches. The compressed tablets were evaluated for uniformity of weight, friability, hardness, thickness, percent drug content and *in vitro* dissolution test with regard to BP 2007. The results showed that the drug release rate was found to be governed by the type and concentration of polymer in the matrix system. Generally, increasing the polymeric concentration in the matrix tablets will decrease the rate of drug release. When the polymers were compared at similar concentration using $t_{50\%}$, the difference in drug release was found to be statistically significant ($p < 0.05$). Based on the *in vitro* drug dissolution studies, the hydrophobic pH dependent polymer (Eudragit L100-55) showed a better zero drug release profile compared to other polymers.

Keywords: *in vitro* dissolution; ketoprofen; matrix tablets; sustained release

PENDAHULUAN

Pengambilan dadah reka bentuk dos oral menjadi pilihan bagi pesakit kerana cara administrasinya mudah dan selamat, lebih stabil secara kimia dan fizikal, mudah dikendalikan dan memberi dos yang tepat dan seragam (Alderborn 2002). Kebanyakan reka bentuk dos dadah yang diambil secara oral seperti dalam bentuk tablet atau kapsul, direka untuk melepaskan dadah secara keseluruhannya bila sampai di perut sebelum diserap ke dalam sistem darah apabila melalui saluran gastrousus. Bagi mengekalkan

paras dadah di dalam badan dan mengurangkan puncak fluktuasi terutama bagi dadah yang mempunyai jangka hayat yang pendek, pengambilan ubat dengan kerap seperti tiga atau empat kali sehari menjadi satu keperluan dan ini menyebabkan ketidakselesaan kepada pesakit. Bagi dadah yang dikelaskan di bawah dadah anti-inflamatori bukan steroid (DAIBS), kekerapan pengambilannya akan membawa kepada kesan sampingan kerana dadah jenis ini boleh menyebabkan kesan ulser gaster (Comoglu et al. 2003; Giunchedi et al. 2000), kecederaan pada mukosa di

dalam usus kecil dan besar (Davies 1999) dan merencanakan pembentukan prostaglandin (Roda et al. 2002). DAIBS telah dipreskripsikan untuk digunakan dalam rawatan simptomatik bagi inflamasi ringan dan sederhana, arthritis degeneratif, dismenorrhea primer, migraine, kesakitan post-operatif dan post-traumatik, penyakit kronik dan kanser terutama kanser dengan metastasis tulang (Jellin et al. 1999; Lacy et al. 2000; MIMS Annual Malaysia 2000/2001; Omigui 1995).

Pelbagai teknik telah dikenal pasti di dalam pembangunan reka bentuk oral tablet pelepasan tertahan. Teknik ini pada prinsipnya memperlakukan kadar pelepasan atau pelarutan dadah daripada reka bentuk dos (Lord 1986). Satu pendekatan yang telah dilakukan iaitu dengan mengubah sifat fizikokimia dadah seperti menggunakan reka bentuk dos kompleks, resin pertukaran ion dan sintesis prodrug. Pendekatan ini telah dilakukan oleh Agarwal et al. (2003) dengan menggunakan klorokuin fosfat sebagai model dadah. Kajian yang dilakukan oleh Chowdary et al. (2006) menggunakan olibanum iaitu sejenis resin gam yang diperolehi dari spesies *Boswellia* sebagai bahan matriks untuk tablet pelepasan tertahan dan dadah diklofenak sebagai model dadah. Kepekatan olibanum 1 dan 2% b/b di dalam formulasi tablet matriks diklofenak telah berjaya memanjangkan masa pelepasan dadah melebihi masa 24 jam.

Tujuan reka bentuk oral pelepasan tertahan matriks tablet adalah untuk mengoptimalkan penghantaran dos ke organ sasaran atau penghasilan penghantaran dadah berterusan secara perlahan-lahan sepanjang masa pengdosan (Banker 1984; Grahn 1984), mengurangkan pengambilan dos harian (dari 3-4 kali sehari kepada sekali sehari) tetapi masih mengekalkan objektif asal iaitu mengekalkan dos optimum yang diperlukan oleh pesakit, menghilangkan rasa pahit ubat dan memberi keselesaan kepada pesakit (Vasant et al. 2004).

Kajian terdahulu mendapati mekanisme pelepasan dadah daripada reka bentuk dos adalah dipengaruhi oleh jenis penggunaan polimer di dalam formulasi tablet matriks. Penyelidikan dan pembangunan bahan polimer telah mempelbagaikan penggunaan bahan polimer. Dalam bidang farmaseutikal penggunaan polimer sama ada sintetik atau semulajadi telah meningkatkan pengeluaran dan paten di dalam sistem pelepasan dadah. Reza et al. (2003) dalam kajiannya melakukan perbandingan terhadap kesan penggunaan polimer plastik, hidrofilik dan hidrofobik di dalam tablet matriks untuk penghantaran dadah pelepasan tertahan dengan menggunakan tiga jenis dadah yang berbeza untuk menilai secara perbandingan ciri pelepasan dadah. Hasil menunjukkan pelepasan dadah dari polimer matriks plastik dan hidrofobik adalah kurang daripada polimer hidrofilik.

Polimer yang digunakan adalah daripada jenis larut air/ hidrofilik seperti hidrosilpropil metilselulosa (HPMC), polivinilpirolidon (PVP), karboksipolimetilena (Carbopol®) atau tidak larut air/hidrofobik seperti selulosa asetat ftalat, etil selulosa and polimetakrilat (Eudragit®). Eudragit L100-55 adalah merupakan anionik kopolimer daripada

metakrilik asid dan metilmetakrilat yang mempunyai nisbah kumpulan karboksil kepada ester adalah kira-kira 1:1. Ia merupakan polimer yang melarut berdasarkan pada keadaan pH medium di persekitarannya. Ia juga berupaya melarut dalam keadaan yang neutral dan dalam keadaan beralkali. Polimer ini digunakan dalam penyalutan tablet enterik dan juga dalam tablet pelepasan tertahan. Polimer ini juga digunakan di dalam sistem penghantaran dadah ke kawasan sasaran seperti usus besar dan memperbaiki penyerapan dadah di kawasan yang spesifik di dalam sistem usus (Bashar et al. 2003).

HPMC pula selalu menjadi bahan pilihan dalam pembangunan produk farmaseutikal dan pengambilan diet. Di dalam bidang farmaseutikal HPMC digunakan sebagai bahan penyalutan filem atau tablet pelepasan tertahan (Silvina et al. 2002). HPMC adalah polimer hidrofilik digunakan dengan meluas dalam reka bentuk dos pelepasan tertahan. HPMC terdiri daripada sebahagian O-bermetil dan sebahagian lagi O-(2-hidroksipropilik) selulosa. Ia merupakan polimer hidrofilik tanpa sifat kimia yang aktif dengan tiada ion cas. Gred kepekatan polimer ini bergantung kepada panjang rantaian selulosa dan nombor ikatan polimer.

Eudragit RD 100 pula merupakan polimer yang tak bersandar pada pH untuk penyalutan filem bagi penyediaan yang cepat. Eudragit RD100 merupakan kopolimer daripada akrilat dan metakrilat dengan kumpulan ammonium di dalam gabungan dengan sodium karboksimetil selulosa (Material Safety Data Sheet, Rohm Pharma Polymers).

Kajian ini bertujuan untuk membangunkan formulasi tablet matriks pelepasan tertahan dengan menggunakan polimer hidrofilik (HPMC), polimer bersandar pada pH (Eudragit L100-55), dan polimer tak bersandar pada pH (Eudragit RD100) sebagai bahan eksipien utama dalam formulasi pembentukan tablet matriks dengan menjadikan ketoprofen sebagai model dadah.

BAHAN DAN KAEDAH

BAHAN-BAHAN

Ketoprofen (Sigma-Aldrich, Sepanyol), laktosa monohidrat (Merck, Germany), selulosa bermikrohablur (Aldrich, USA), polivinilpirolidon (Sigma-Aldrich, USA), Eudragit L100-55, Eudragit RD100 (Rohm Pharma Polymers, Degussa, Germany), hidrosipropil metilselulosa (HPMC K4M premium EP, USA) dan magnesium sterat (Sigma-Aldrich, Germany). Kesemua bahan-bahan yang digunakan di dalam kajian ini adalah bergred analisis.

TABLET

Semua bahan diayak dengan menggunakan pengayak ASTM (BS.410:1986) dengan diameter 300 µm untuk membuang dan memecahkan gumpalan atau ketulan sebelum dicampur dengan menggunakan mesin pencampur 3D bersama dengan polimer yang berlainan peratus kandungan (0, 10, 20 dan 30% b/b) selama 15 minit. Seterusnya diikuti

dengan proses penggranulan menggunakan mesin penggranul oskilator (Kalkewa VDM4, India) dengan penapis bersaiz 1.00 mm. Granul yang terhasil dikeringkan di dalam ketuhar selama 18-24 jam dan ditapis sekali lagi pada saiz diameter 1.00 mm. Hanya granul dalam julat 0.50-1.00 mm digunakan untuk penyediaan tablet. Talkum dan magnesium stearate ditambah sebagai agen pelicin dan agen peluncur pada peringkat akhir formulasi. Proses pembuatan tablet dilakukan dengan menggunakan mesin pentablet berputar (Clit (Pilot Press CPMD3-10), India) dengan acuan dan penebuk bersaiz diameter 10.00 mm dan setiap tablet dipastikan mempunyai berat akhir 500 mg seperti dalam Jadual 1.

PENILAIAN TABLET

Variasi Berat dan Kekerasan Tablet Ujian variasi berat tablet yang tidak bersalut pada setiap formulasi dilakukan mengikut kaedah BP 2007. Dalam ujian ini 20 tablet matriks daripada setiap formulasi dipilih secara rawak dan ditimbang dengan menggunakan penimbang elektronik analitikal (Acculab AL-64).

Ujian kekerasan tablet pula dilakukan dengan menggunakan mesin pemampat tablet (Erweka GmbH, Germany) mengikut kaedah BP 2007. Dalam ujian ini 10 biji tablet diambil secara rawak daripada setiap formulasi dan setiap tablet dikenakan bebanan sehingga pecah.

Kerapuhan Tablet Ujian kerapuhan tablet adalah untuk melihat kerapuhan tablet di mana 20 biji tablet dimasukkan ke dalam mesin fribilator (Sotax F1, Switzerland) dan diputar untuk 100 putaran atau selama 4 minit pada kadar putaran 25 rpm (BP 2007).

Ketebalan Tablet Dalam ujian ini 10 sampel tablet diambil secara rawak dan diukur diameter dan ketebalannya dengan menggunakan angkup dalam (Mitutoyo, Japan).

Penyediaan Larutan Stok Piawai Larutan stok piawai ketoprofen disediakan pada kepekatan 1 mg/mL. Ketoprofen (100 mg) ditimbang dan dilarutkan di dalam 100 mL larutan penimbal fosfat pH 7.4.

Penyediaan Siri Larutan Piawai Penyediaan larutan piawai ketoprofen dilakukan dengan memasukkan 10 mL larutan stok piawai ketoprofen ke dalam 90 mL larutan piawai fosfat memberi kepekatan 100 µg/mL. Daripada larutan tersebut dilakukan pencairan dengan menggunakan larutan piawai fosfat pH 7.4, pada siri kepekatan 0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5 µg/mL. Sampel (10 µL) dianalisis dengan menggunakan kromatografi cecair berprestasi tinggi (HPLC) pada jarak gelombang (λ) 258 nm.

Analisa Kandungan Ketoprofen di Dalam Tablet Dua puluh biji tablet dihancurkan dengan menggunakan mortar dan sampel ditimbang seberat 500 ± 10 mg. Sampel dipindahkan ke dalam kelalang volumetrik 250 mL. Larutan 150 mL penimbal fosfat pH 7.4 ditambah dan digoncang selama 5 minit dengan menggunakan mesin vorteks. Larutan penimbal fosfat kemudian ditambah sehingga mencapai isipadu 250 mL. Lima puluh milliliter daripada larutan tersebut dituras ke dalam kelalang kon dan 25 mL daripada hasil turasan dimasukkan ke dalam bekas volumetrik dan ditambah dengan larutan penimbal fosfat sehingga mencapai isipadu 100 mL. Seterusnya 10 mL larutan tersebut diambil dan dilarutkan ke dalam 100 mL bekas volumetrik berisi larutan penimbal fosfat dan dianalisis dengan HPLC.

Ujian Pelarutan in vitro Ujian pelarutan *in vitro* dilakukan dengan menggunakan kaedah II (pendayung) mengikut BP 2007. Tablet di rendam dalam 900 mL medium pH 1.2 (0.1M HCL) untuk 2 jam pertama kemudian dikeluarkan dan direndam selama 3 jam hingga 24 jam seterusnya di dalam medium penimbal fosfat pH 7.4 pada suhu 37

JADUAL 1. Formulasi ketoprofen tablet matriks

Bahan-bahan (per tablet)	Formulasi (mg)									
	C	EL1	EL2	EL3	HPMC1	HPMC2	HPMC3	RD1	RD2	RD3
Ketoprofen	200	200	200	200	200	200	200	200	200	200
Eudragit L100-55	0	50	100	150	0	0	0	0	0	0
HPMC	0	0	0	0	50	100	150	0	0	0
Eudragit RD100	0	0	0	0	0	0	0	50	100	150
PVP	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
MCC	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30
Lactose	236	186	136	86	186	136	86	186	136	86
Mg. stearate (%w/w)	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Talc (%w/w)	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2

*PVP=Polivinilpirolidon

*MCC=Selulosa bermikrohablur

*HPMC=Hidroksipropil metilselulosa

$\pm 0.5^\circ\text{C}$ dengan kelajuan pemutar pada putaran 50 rpm. Pada setiap selang masa 0, 5, 10, 20, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 300, 360, 420, 480, 540, 600, 660, 720 dan 1440 minit sebanyak 5.0 mL larutan dikeluarkan daripada mesin menguji pelarutan. Larutan dianalisis dengan menggunakan spektrofotometer (Shimadzu, Japan) pada jarak gelombang 288 nm untuk menentukan kandungan dadah. Larutan yang telah dikeluarkan diganti semula dengan 5.0 mL larutan medium yang baru. Nilai $t_{50\%}$ ditentukan daripada keluk peratus pelepasan dadah melawan masa.

Analisis Statistik Ujian statistik dilakukan pada data yang diperolehi dengan menggunakan analisis satu hala varians (ANOVA) kaedah *Tukey's*. Pemilihan statistik adalah berdasarkan pada paras keertian $p < 0.05$. Kajian statistik dilakukan dengan menggunakan program SPSS versi 12.0.

HASIL DAN PERBINCANGAN

Jadual 2 menunjukkan sifat fizikal tablet matriks ketoprofen. Purata perbezaan berat maksimum tablet matriks sediaan ini adalah 0.5230 ± 0.0018 g atau 4.96%, memenuhi spesifikasi BP 2007.

Tablet memerlukan sifat kekerasan yang mencukupi supaya dapat mengelakkan daripada pecah atau menyerpih semasa pengilangan, pembungkusan atau penghantaran. Menurut Rudnic et al. (2000), tablet oral dengan kekerasan minimum 4 kg/cm^2 sudah mencukupi tetapi untuk aplikasi tablet matriks pelepasan tertahan, kekerasan ini masih tidak memadai. Hasil kajian, mendapati secara puratanya profil kekerasan tablet matriks bagi setiap formulasi berada pada julat $10.00 - 10.15 \text{ kg/cm}^2$ (Jadual 2). Chowdary et al. (2006) dan Dhiman et al. (2003), melaporkan bahawa

kekerasan tablet matriks pelepasan tertahan berada di antara julat $6 - 7 \text{ kg/cm}^2$. Agrawal et al. (2003) melaporkan bahawa peningkatan kekerasan tablet akan mengurangkan kadar pelarutan tablet dan di masa yang sama akan mengurangkan kadar pelepasan bahan aktif ke dalam medium pelarut.

Agen pengikat berfungsi untuk meningkatkan deformasi bahan pemplastik di dalam formulasi semasa pemampatan dan menyebabkan pembentukan lebih ikatan pepejal dalam tablet dan seterusnya meningkatkan kekuatan tegaran (Odeku et al. 2003). Jadual 2 menunjukkan profil ujian kerapuhan iaitu peratus kehilangan berat bagi setiap formulasi tablet, berada antara julat 0.064% hingga 0.172% dan memenuhi spesifikasi BP 2007 ($< 0.5\%$). Hasil kajian mendapati, tablet yang dihasilkan lebih baik daripada tablet matriks pelepasan tertahan oleh Reddy et al. (2003) dengan ujian kerapuhan tablet matriks pelepasan tertahan nikorandil berada dalam julat 0.65% - 0.88%.

Jadual 2, menunjukkan ketebalan tablet kajian antara 6.265 ± 0.02 mm hingga 6.578 ± 0.07 mm. Tablet ketoprofen yang dihasilkan mempunyai ketebalan yang seragam dan julat keseragamannya hampir sama dengan tablet matriks nikorandil yang dihasilkan oleh Reddy et al. (2003) dengan ketebalan purata tablet antara 3.34 ± 0.032 mm hingga 3.45 ± 0.04 mm dengan diameter 11.8 mm. Ketebalan tablet juga mempengaruhi kekerasan dan berat tablet kerana ketebalan boleh menyebabkan perubahan kepada daya mampatan tablet (Foner et al. 1980).

UJIAN ASSAI

Rajah 1 menunjukkan keluk kalibrasi piawaian ketoprofen keserapan (A) berkadar terus dengan kepekatan dadah. Kepekatan ketoprofen dapat ditentukan melalui keluk tersebut.

JADUAL 2. Sifat fizikal tablet matriks ketoprofen

Polimer	Formulasi	Polimer (%)	Berat Purata (g) \pm SP	Ketebalan Purata (mm) \pm SP	Kekerasan (kg/cm^2) Purata \pm SP	Kerapuhan (%)	Kandungan ketoprofen (mg)
Kawalan	C	0	0.515 ± 0.004	6.210 ± 0.079	10.04 ± 0.05	0.17 ± 0.03	203.34 ± 2.03
HPMC K4M premium EP	HPMC1	10	0.520 ± 0.001	6.425 ± 0.04	10.08 ± 0.05	0.16 ± 0.02	195.14 ± 1.65
	HPMC2	20	0.519 ± 0.003	6.578 ± 0.07	10.07 ± 0.08	0.12 ± 0.03	200.48 ± 2.61
	HPMC3	30	0.516 ± 0.004	6.079 ± 0.17	10.04 ± 0.04	0.04 ± 0.02	201.04 ± 1.81
Eudragit RD100	RD1	10	0.516 ± 0.002	6.377 ± 0.04	10.05 ± 0.06	0.15 ± 0.05	199.54 ± 2.05
	RD2	20	0.519 ± 0.001	6.353 ± 0.10	10.05 ± 0.05	0.13 ± 0.04	203.03 ± 3.74
	RD3	30	0.516 ± 0.002	6.457 ± 0.01	10.03 ± 0.05	0.17 ± 0.04	198.64 ± 1.98
Eudragit L100-55	EL1	10	0.516 ± 0.002	6.544 ± 0.04	10.03 ± 0.05	0.03 ± 0.01	199.20 ± 1.57
	EL2	20	0.518 ± 0.002	6.447 ± 0.02	10.05 ± 0.04	0.06 ± 0.03	197.85 ± 2.29
	EL3	30	0.518 ± 0.002	6.265 ± 0.02	10.05 ± 0.05	0.11 ± 0.02	200.61 ± 1.19

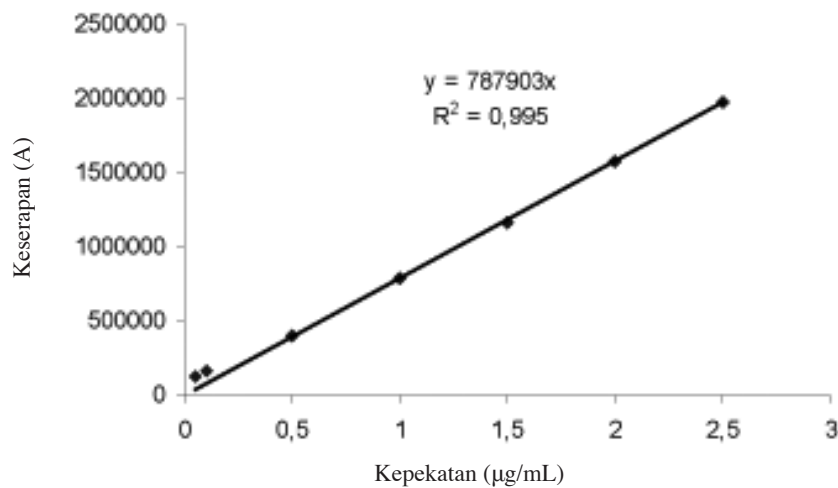
Merujuk kepada Jadual 2, didapati purata kandungan ketoprofen pada setiap campuran tablet bagi keseluruhan formulasi berada antara julat 195.14 ± 1.65 mg – 203.03 ± 3.74 mg manakala spesifikasi ujian assai BP 2007 menetapkan kandungan ketoprofen mesti berada dalam julat 185 mg hingga 215 mg bagi setiap sediaan tablet.

KAJIAN PELARUTAN *IN VITRO*

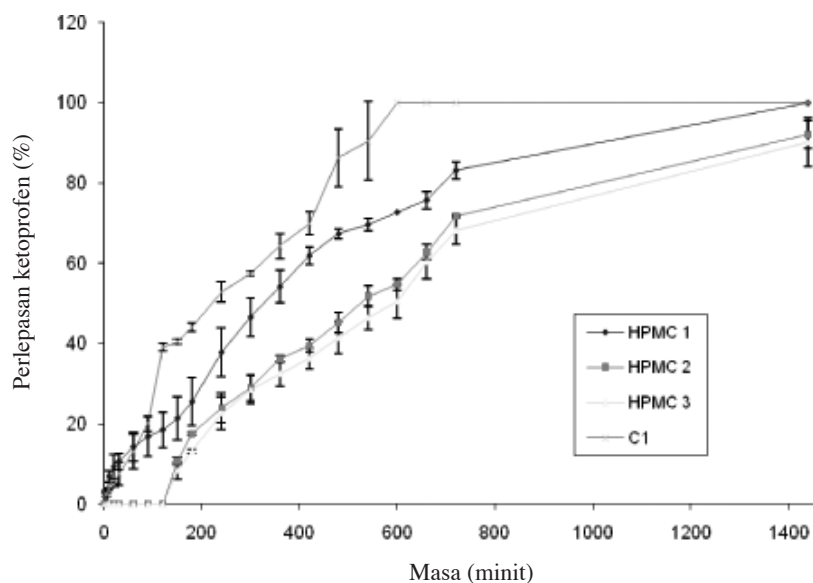
Ujian *in vitro* digunakan untuk mengukur kadar pelepasan dadah daripada tablet ke dalam larutan pada keadaan tertentu (Rudnic et al. 2000). Ujian ini bertujuan untuk menilai konsistensi pelepasan rekabentuk dos tahap pembangunan formulasi seperti mengukur dan menilai perbezaan formulasi dan juga sebagai simulasi ujian *in vivo* sebelum ujian yang sebenarnya dilakukan (Furlanetto et al. 2003).

Rajah 2 dan Jadual 3, menunjukkan hasil ujian *in vitro* profil pelepasan dadah bagi formulasi tablet matriks yang mengandungi peratus kandungan polimer kawalan (C), HPMC1, HPMC2 dan HPMC3 di dalam medium pH 1.2 dan penimbal fosfat pH 7.4. Dalam kajian tersebut HPMC1 dan kawalan (C) mula melepaskan dadah pada minit ke 5 semasa berada di dalam medium pH 1.2 manakala HPMC2 dan HPMC3 masih stabil untuk tempoh 120 minit.

Masa yang diambil oleh polimer HPMC untuk melepaskan separuh bahan aktif ($t_{50\%}$) ditunjukkan dalam Jadual 3. Kadar pelepasan bahan aktif kepada $t_{50\%}$ lebih cepat berlaku pada formulasi kawalan dibandingkan dengan formulasi yang mengandungi polimer HPMC. Analisis ANOVA (Jadual 3) bagi menguji hipotesis pada paras keertian $p < 0.05$, dan dengan menggunakan kaedah Tukey's (*multiple comparison test*) menunjukkan terdapat



RAJAH 1. Keluk kalibrasi piawaian ketoprofen (n=3), analisis menggunakan HPLC pada jarak gelombang 258 nm



RAJAH 2. Profil pelepasan ketoprofen dari tablet matriks HPMC, dalam medium pH 1.2 (0.1M HCl) dan medium penimbal fosfat pH 7.4

perbezaan yang bererti dengan nilai $p < 0.001$. Ini bermakna pada nilai keertian $p < 0.05$ didapati 95% pelepasan bahan aktif daripada tablet matriks adalah bergantung kepada kepekatan polimer.

Proses pelepasan dadah daripada tablet melibatkan pengecaian tablet kepada serpihan yang sangat kecil. Pelarutan dadah pula ditakrifkan sebagai pemindahan molekul atau ion daripada tahap pepejal kepada bentuk larutan. Bila medium pelarut menembusi tablet matriks, butiran polimer akan mengembang dan ini akan menyebabkan ikatan polimer dengan bahan aktif akan mula renggang. Pembebasan dadah ke dalam medium akan menjadi lebih cepat apabila penyerapan medium pelarut ke dalam polimer bertambah dan kadar penyerapan medium ke dalam matriks bergantung kepada kepekatan polimer yang digunakan (Solinis et al. 2002).

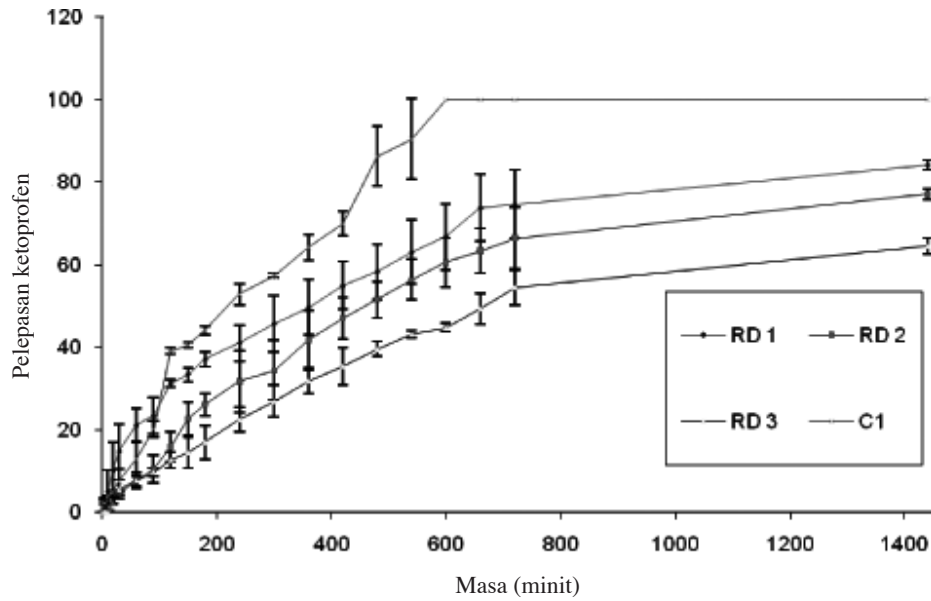
Namun sesuatu tablet yang mengecai tidak semestinya menjamin partikel dadah akan melarut di dalam cecair gastrousus dengan kadar yang sempurna (Kamba et al. 2001). Ia juga bergantung kepada jenis polimer yang digunakan di dalam formulasinya. Jika polimer itu bersifat hidrofobik atau bersifat pemplastik maka kadar pelarutannya menjadi lebih perlahan.

Rajah 3 menunjukkan profil pelepasan ketoprofen dari tablet matriks Eudragit RD100, di dalam medium pH 1.2 untuk 120 minit pertama dan minit berikutnya sehingga 1440 minit di dalam medium pH 7.4. Pelepasan ketoprofen dari tablet matriks Eudragit RD100 berlaku seawal minit ke 5 bagi RD1 dan diikuti oleh RD2 dan RD3 pada minit ke 20 semasa masih berada di dalam medium pH 1.2 lagi. Pada medium pH 7.4 peratusan ketoprofen dari tablet matriks Eudragit RD100 menurun apabila peratus kandungan polimernya menaik. Masa yang diambil oleh polimer Eudragit RD100 untuk melepaskan dadah kepada $t_{50\%}$ adalah 360 minit bagi RD1, 480 minit untuk RD2 dan RD3 ambil masa 660 minit (Jadual 3). Analisa varian (ANOVA) berdasarkan pada paras keertian $p < 0.05$ (Jadual 3) mendapati tiada perbezaan bererti dengan nilai $p < 0.001$.

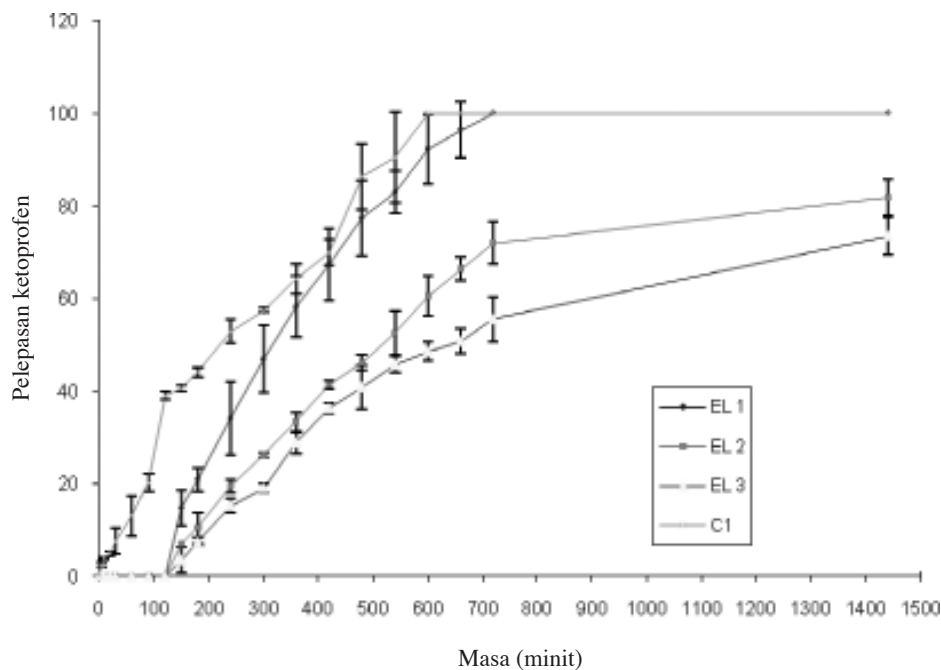
Rajah 4, menunjukkan tablet matriks Eudragit L100-55 tidak melepaskan sebarang bahan aktif selama 2 jam berada di dalam medium pH 1.2 tetapi mula melepaskan bahan aktif selepas berada beberapa minit di dalam medium pH 7.4. Pada minit ke-720, formulasi EL1 telah melepaskan 100% ketoprofen, EL2 (72%) dan EL3 (55.50%). Walau bagaimanapun formulasi EL2 dan EL3 telah melepaskan

JADUAL 3. Masa yang diambil oleh polimer HPMC untuk melepaskan 50% ($T_{50\%}$) ketoprofen, purata \pm SP dengan $n=6$

Formulasi Tablet (%)	$T_{50\%}$ (minit)	ANOVA (statistik berdasarkan pada paras keertian $P < 0.05$)	
C1 (0)	240 \pm 2.50		$p < 0.001$
HPMC1 (10)	300 \pm 4.12		$p < 0.001$
HPMC2 (20)	560 \pm 1.56		$p < 0.001$
HPMC3 (30)	600 \pm 4.42		$p < 0.001$
RD1 (10)	360 \pm 6.70		$p < 0.001$
RD2 (20)	480 \pm 4.38		$p < 0.001$
RD3 (30)	660 \pm 3.70		$p < 0.001$
EL1 (10)	320 \pm 3.70		$p < 0.001$
EL2 (20)	540 \pm 2.62		$p < 0.001$
EL3 (30)	660 \pm 3.70		$p < 0.001$
		pH 1.2	pH 7.4
Tukey's (Multiple comparison test) pada $p < 0.05$	C1 vs HPMC1	$p > 0.05$	$p > 0.05$
	C1 vs HPMC2	$p < 0.05$	$p < 0.05$
	C1 vs HPMC3	$p < 0.05$	$p < 0.05$
	HPMC1 vs HPMC2	$p > 0.05$	$p > 0.05$
	HPMC1 vs HPMC3	$p > 0.05$	$p > 0.05$
	HPMC2 vs HPMC3	$p > 0.05$	$p > 0.05$
	C1 vs RD1	$p > 0.05$	$p > 0.05$
	C1 vs RD2	$p > 0.05$	$p < 0.05$
	C1 vs RD3	$p > 0.05$	$p < 0.05$
	RD1 vs RD2	$p > 0.05$	$p > 0.05$
	RD1 vs RD3	$p > 0.05$	$p > 0.05$
	RD2 vs RD3	$p > 0.05$	$p > 0.05$
	C1 vs EL1	$p < 0.05$	$p > 0.05$
	C1 vs EL2	$p < 0.05$	$p > 0.05$
	C1 vs EL3	$p < 0.05$	$p > 0.05$
	EL1 vs EL2	$p > 0.05$	$p > 0.05$
EL1 vs EL3	$p > 0.05$	$p > 0.05$	
EL2 vs EL3	$p > 0.05$	$p > 0.05$	



RAJAH 3. Profil pelepasan ketoprofen daripada tablet matriks Eudragit RD100, dalam medium pH 1.2 (0.1M HCl) dan medium penimbal fosfat pH 7.4



RAJAH 4. Profil pelepasan ketoprofen daripada tablet matriks Eudragit L100-55, dalam medium pH 1.2 (0.1M HCl) dan medium penimbal fosfat pH 7.4

lebih daripada 70% kandungan bahan aktif dalam masa 24 jam (BP 2007). Dalam kajian pengecaian dan pelarutan terhadap penyalutan tablet menggunakan polimer L100-55, Khan et al. 1999 mendapati polimer tersebut mula melarut pada pH 5.5. Tablet matriks Eudragit L100-55 didapati masih tidak mengecai semasa berada di dalam larutan asid HCl tetapi mula mengecai apabila berada di dalam medium penimbal fosfat kerana polimer ini melarut pada julat neutral hingga ke keadaan alkali lemah (Lehmann 1996).

Kajian pelepasan dadah dengan menggunakan konsep $t_{50\%}$, iaitu masa yang diambil oleh tablet untuk melepaskan separuh dari dadah kepada medium, disenaraikan dalam Jadual 3. Analisis ANOVA bagi menguji hipotesis pada paras keertian $p < 0.05$ dan penggunaan kaedah *Tukey's* menunjukkan ada terdapat perbezaan yang bererti dengan nilai $p < 0.001$.

Untuk menghasilkan pelepasan tertahan kepekatan polimer adalah salah satu faktor dalam membangunkan formulasi kerana peningkatan kepekatan polimer dalam

formulasi akan memanjangkan masa pelepasan bahan aktif. Pemanjangan masa pelepasan bagi sediaan tablet matriks bertujuan untuk memastikan dadah sampai ke kawasan sasaran terutamanya bagi penghantaran yang jauh seperti di usus besar (Bashar et al. 2003) Yeole et al. (2006) dalam kajian reka bentuk dan penilaian dari tablet berasaskan gam xanthan matriks pelepasan tertahan sodium diklofenak melaporkan bahawa kesemua formulasi tablet matriksnya melepaskan dadah paling perlahan di dalam medium pH 1.2 (0.1N HCl) untuk tempoh 2 jam tetapi melepaskan sepenuhnya di dalam medium penimbal fosfat (pH 6.8) untuk 10 jam berikutnya.

Hasil kajian pelarutan *in vitro* menunjukkan ada persamaan daripada segi ciri pelepasan tertahan bagi tablet yang dibangunkan dengan tablet pelepasan tertahan oleh penyelidik terdahulu. Kajian oleh Dhiman et al. (2003) bagi pembangunan matriks dan penyalutan untuk unit pelepasan tak bersandar pada pH dari dadah berbes lemah mendapati tablet tidak melepaskan dadah di dalam medium pH 1.2 untuk 2 jam pertama. Walau bagaimanapun, dadah mula dilepaskan sepenuhnya apabila berada di dalam medium pH 6.8 untuk tempoh masa 8 jam berikutnya. Kesamaan dengan mana pada peratusan kepekatan yang tinggi tablet tidak melepaskan dadah semasa berada di dalam medium pH 1.2 dan membebaskan dadah sepenuh apabila berada di dalam medium pH melebihi pH 7.4.

KESIMPULAN

Reka bentuk dos tablet matriks pelepasan tertahan daripada formulasi HPMC2, HPMC3, EL2 dan EL3 mempunyai ciri sebagai tablet pelepasan tertahan dengan tablet tidak melarut ketika berada di dalam larutan asid tetapi melarut di dalam larutan alkali. Walau bagaimanapun, formulasi polimer Eudragit L100-55 menunjukkan profil pelepasan dadah yang lebih baik berbanding dengan polimer lain.

PENGHARGAAN

Penulis merakamkan setinggi-tinggi penghargaan kepada Universiti Kebangsaan Malaysia, Kementerian Sains, Teknologi dan Inovasi yang telah membiayai penyelidikan ini di bawah geran IRPA 09-02-02-0095 EA239 serta Agensi Nuklear Malaysia yang telah memberikan kerjasama menjayakan penyelidikan ini.

RUJUKAN

Agrawal, A.M., Neau, S.H. & Bonate, P.L. 2003. Wet granulation fine particle ethylcellulose tablets: Effect of production variables and mathematical modeling of drug release. *AAPS PharmSci* 5(2): 13.

Alderborn, G. 2002. Tablet & Compaction. Dlm. *Pharmaceutics: The science of dosage form design*, disunting oleh Aulton, M. hlm. 379-393. London: Churchill Livingstone.

Banker, G.S. 1984. Pharmaceutical application of controlled release: An overview of the past, present and future. Dlm. *Medical Application of Controlled Release*, Langer, R.S. & Wise, D.L. Boca Raton, FL: CRC Press, Inc.

Bashar, M.T. & Tashtoush, B.M. 2003. Effect of microenvironment pH of swellable and erodable buffered matrices on the release characteristics of diclofenac sodium. *AAPS Pharm. SciTech*. 4(3): 43.

BP (British Pharmacopoeia). 2007. CD-Rom Version 11.0.

Chowdary, K.P.R., Mohapatra, P. & Murali Krishna, M.N. 2006. Evaluation of olibanum and its resin as controlling matrix for controlled release of diclofenac. *Indian J. Pharm. Sci.* 68(4): 497-500.

Comoglu, T., Gonul, N. & Baykara, T. 2003. Preparation and in vitro evaluation of modified release ketoprofen microsponges. *IL Farmaco* 58: 101-106.

Davies, N.M. 1999. Sustained Release & Enteric Coated NSAIDs: Are they really GI safe. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* 2(1): 5-14.

Dhiman, M., Poddar, S.S. & Shajahan, A. 2003. Development of matrix and coated unit for pH-independent release of a weakly basic drug, (atas talian) <http://www.priory.com/pharmollmatrix.htm> (5 November 2005).

Foner, D.E., Anderson, N.R. & Banker, S.G. 1980. Granulation and tablet characteristics. Dlm. *Pharmaceutical dosage forms: Tablet*, disunting oleh Lieberman, A. H. & Lachman, L. Jld. 2 hlm. 185-261. New York: Marcel Dekker Inc.

Furlanetto, S., Maestrelli, F., Orlandini, S., Pinzauti, S. & Mura, P. 2003. Optimization of dissolution test precision for a ketoprofen oral extended release product. *J. Pharm. Biomed Anal.* 32: 159-165.

Giunchedi, P., Gavini, E., Domenico, M., Moretti, L. & Pirisino, G. 2000. Evaluation of Alginate Compressed Matrices as Prolonged Drug Delivery Systems. *AAPS J. Pharm. Sci. Tech.* 1(3): 19.

Grahnen, A. 1984. Design of bioavailability studies. *Int. J. Pharm.* 5: 100-103.

Jellin, J.M., Mzrakian, A., Pearson, R.E. & White, J.R. 1999. Ketoprofen. *Mosby's GenRX: The Complete Reference of Generic and Brand Drugs*. 9th ed. Missouri. CRC Press, Inc., Louis.

Kamba, M., Seta, Y., Kusai, A. & Nishimura, K. 2001. Evaluation of the mechanical force in stomach of dog. *Int. J. Pharm.* 228: 209-217.

Khan, M.Z.I., Prebeg, Z. & Kurjakovic, N. 1999. A pH-dependent colon targeted oral drug delivery system using methacrylic acid copolymers. *J. Cont. Rel.* 58(1999): 215-222.

Lacy, C.F., Armstrong, L.L., Goldman, M.P. & Lance. 2000. *Ketoprofen. Drug Information Handbook*. 8th edition. Ohio, United States of America: Lexi-Comp Inc.

Lehmann, K. 1996. Practical course in film coating of pharmaceutical dosage forms with EUDRAGIT®. *Pharmaceutical Technology*.

Lord, N.G. 1986. Sustained release dosage forms. *In The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, edited by Lachman, L. Lieberman, H.A. and Kaning, J.L. Philadelphia: Lea & Febiger.

MIMS Annual Malaysia. DIM 2000/2001. *Provail CR, Orudis gel, Oruvail*. Petaling Jaya: Havas Media.

Odeku, O.A. & Itiola, O.A. 2003. Effects of interacting variables of tensile strength and the release properties of paracetamol tablets. *Tropical J. Pharm. Res.* 233: 147-198.

Omoigui, S. 1995. Ketoprofen. *The Pain Drugs Handbook*. London: Mosby.

Reddy, K. R., Mutalik, S. & Reddy, S. 2003. One daily sustained release matrix tablets of ncorandil: formulation and in vitro evaluation. *AAPS Pharm Sci Tech* 2003: 4(4).

- Reza, M.S., Abdul Quadir, M. & Haider, S.S. 2003. Comparative evaluation of plastic, hydrophobic and hydrophilic polymers as matrices for controlled release drug delivery. *J. Pharm. Sci.* 6(2): 274-291.
- Roda, A., Sabatini, L, Mirasoli, M., Baraldini, M. & Roda, E. 2002. Bioavailability of a new ketoprofen formulation for once daily oral administration. *Int. J. Pharm.* 241: 165-172.
- Rudnic, E.M. & Schwartz, D.J. 2000. Oral solid dosage form. Dlm. A.R. (pnyt). Remington: *The science and practice of pharmacy.* 20th ed. United state of America: Lippincott Williams & Wilkins.
- Silvina, A., Bravo Maria, C., Lamas & Cludio J. Salomon. 2002. In vitro studies of diclofenac sodium controlled release from biopolymeric hydrophilic matrices. *J. Pharm. Sci.* 5(3): 213-219.
- Solinis, M.A, Cruz, Y., Hernandez, R.M, Gascon, A.R, Calvo, B. & Pedraz, J.L. 2002. Release of ketoprofen enantiomers from HPMC K100M matrices-diffusion studies. *Int. J. Pharm.* 239: 61-68.
- Vasant, V., Ranade, Manfred A. & Hollinger. 2004. *Drug Delivery System.* Second Edition. CRC Press, Inc, Pharmacology & Toxicology Series.
- Yeole, P.G., Galgatte, U.C., Babla, I.B. & Nakhat, P.D. 2006. Design and evaluation of xanthan gum-based sustained matrix tablets of diclofenac sodium. *Indian J. Pharm. Sci.* 68(2): 185-189.

Ibrahim Ijang
Bahagian Teknologi Perubatan
Agensi Nuklear Malaysia, Bangi
43000 Kajang, Selangor D.E.
Malaysia

Mohd Cairul Iqbal Mohd Amin* & Bukhori Abu Bakar
Fakulti Farmasi
Universiti Kebangsaan Malaysia
Jalan Raja Muda Abdul Abdul Aziz
50300 Kuala Lumpur, Malaysia

*Pengarang untuk surat-menyurat; email: mciamin@pharmacy.ukm.my

Diserahkan: 3 Februari 2009
Diterima: 20 Januari 2010